Vol. 32, nº 1 — Mai 1925.

Travaux du Laboratoire de Zoologie et Anatomie comparée
de l'Université de Genève

Régénération du cerveau et du nerf olfactif chez les Batraciens urodèles.

PAR

J. WEISSFEILER
de Brasov (Roumanie)

avec 26 figures dans le texte.

Sommaire.

La première partie de ce travail (recherches sur l'Axolotl) a été effectuée à Iena, dans le laboratoire de M. le Professeur Schaxel qui a bien voulu m'en proposer le sujet et auquel j'adresse ici mes bien sincères remerciements. Ayant dû quitter Iena pour venir à Genève, M. le Professeur Guyénot a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire et m'a conseillé d'étendre mes recherches, en répétant, d'une façon un peu différente, des expériences similaires sur le Triton. Ce savant maître a eu l'obligeance de revoir avec moi

toutes mes préparations et de m'aider dans la rédaction de ce mémoire. Je lui en exprime ma sincère reconnaissance. J'adresse aussi mes remerciements à MM. NAVILLE et SCHOTTÉ, de Genève, ainsi qu'à M[lle] BÖTTNER de Iena, pour l'aide aimable qu'ils m'ont donnée en plusieurs circonstances

Introduction et Historique.

Les expériences, relatées dans ce travail, ont consisté dans la section uni- ou bilatérale du nerf olfactif chez le Triton et l'Axolotl, avec amputation du lobe olfactif et d'une portion plus ou moins grande du reste de l'hémisphère cérébral. Ces interventions étaient destinées à permettre l'étude de la régénération tant du nerf olfactif que du cerveau. Je voudrais ici attirer l'attention sur quelques-uns des problèmes généraux que ces expériences permettent d'aborder.

Au point de vue embryologique, la muqueuse nasale, qui renferme les neurones olfactifs, dérive des placodes nasales ectodermiques et a donc une origine indépendante de celle du tube nerveux lui-même. Histologiquement, la zone olfactive renferme les cellules olfactives, véritables neurones périphériques, dont le centre trophique se trouve dans la muqueuse et dont les axones, dépourvus de myéline, constituent le nerf olfactif. La régénération du nerf olfactif, qui est, chez les Vertébrés, le seul dont les neurones se trouvent non pas dans les centres, mais à la périphérie, doit donc se présenter d'une façon très spéciale. Tandis que les axones, dont les corps cellulaires se trouvent dans les centres encéphalo-médullaires ou dans les ganglions, dégénèrent d'une façon centrifuge, ici la dégénérescence doit être centripète. On peut donc s'attendre à ce que les axones du nerf olfactif, encore en rapport avec les neurones situés dans la muqueuse du nez, soient le siège d'une régénération en direction centripète. Autrement dit, dans ce cas, le véritable centre apparaît localisé dans la muqueuse olfactive et non dans le cerveau. Toutefois, ce processus régénérateur ne doit être possible, que si les neurones olfactifs, privés de leurs connexions fonctionnelles avec le cerveau, conservent toute leur vitalité. On pourrait en effet supposer — bien que cela paraisse peu vraisemblable — que les neurones olfactifs, privés de leurs corrélations anatomiques et fonctionnelles avec les cellules mitrales, auxquelles ils apportent normalement leurs excitations, seraient frappés d'une dégénéres-

cence par atrophie fonctionnelle. La constatation ou non de la régénération des cylindraxes du nerf olfactif permettra donc de résoudre cette première question.

La régénération du nerf olfactif, après suppression d'une partie du cerveau antérieur, permet d'aborder un autre problème, celui des forces en jeu dans la régénération des nerfs. Dans les cas habituels, les axones en voie de croissance pénètrent dans la partie périphérique, dégénérée, du nerf sectionné. A ce niveau, les cellules de Schwann présentent des phénomènes de prolifération, s'organisent en chaînes, en formant les bandes de Büngner, auxquelles on a voulu faire jouer un rôle directeur, sinon formateur, dans la croissance et la distribution des axones régénérés. Ces files de cellules exerceraient une action directrice spéciale (neurotropisme) sur la marche suivie par les axones en voie de croissance. On sait même que, pour les partisans de la théorie caténaire du neurone, ce sont ces cellules qui donneraient elles-mêmes naissance, segment par segment, au nouvel axone. Or, dans les expériences envisagées ici, le bout sectionné du nerf olfactif se trouve en présence non pas de l'autre bout dégénéré, mais d'un espace vide, rempli seulement par le liquide céphalo-rachidien, où il n'y a ni axones dégénérés, ni bandes de cellules de Schwann; il sera donc possible de suivre la régénération des axones dans des conditions de simplicité qu'on ne peut guère comparer qu'à celles réalisées par une culture du tissu nerveux. L'absence d'un bout de nerf dégénéré, et par suite celle de cellules de Schwann, disposées en files, permettra d'apporter un argument de plus en faveur de la théorie du neurone, à laquelle je me rallie, qui considère l'axone comme un prolongement du corps cellulaire de l'élément nerveux, ou à l'appui de la théorie caténaire, qui considère les cellules de Schwann comme les artisans directs des axones néoformés. Dans ce cas, les expériences envisagées devraient montrer l'absence complète de régénération du nerf olfactif.

Les faits que j'exposerai permettront d'attirer l'attention sur un autre point de vue. Les nerfs olfactifs, dans les expériences faites sur de jeunes Axolotls, sont, au moment de la section, courts. Pendant les 6 mois que dure environ la régénération du nerf, l'animal a grandi et par suite les fibres olfactives, si elles se mettent en connexion avec l'hémisphère, doivent parcourir un trajet supérieur au trajet initial. Cette augmentation sera d'autant plus

marquée qu'il aura été détruit une partie plus grande du cerveau antérieur, ce qui a pour conséquence d'accroître le chemin à parcourir avant que ces fibres entrent en connexion avec le cerveau.

Les observations montrent, de plus, que le bout du nerf olfactif régénéré présente un renflement, dont la structure est en grande partie identique à celle du bulbe olfactif. Ce renflement se rencontre même lorsque le régénérat n'a pas réussi à entrer en connexion avec le cerveau. Sa formation est donc bien en rapport avec la régénération du nerf olfactif lui-même. La régénération du nerf olfactif ne montre donc pas seulement des phénomènes de régénération de fibres nerveuses, mais des phénomènes d'hyperrégénération.

Ces expériences permettront en outre d'envisager dans quelle mesure le cerveau lui-même, privé de sa partie antérieure, est susceptible de régénération. Elles conduiront, de plus, à envisager la régénération de la pie-mère, dont les rapports de développement avec le cerveau ne sont pas connus avec certitude. La pie-mère régénère-t-elle pour elle-même ou suit-elle passivement, comme le pense FISCHEL, dans sa croissance, l'organe qu'elle enveloppe ?

Ces expériences, entreprises sur des animaux comme les Batraciens urodèles, dont le pouvoir régénérateur est bien connu, permettent d'envisager avec plus de précision ces divers problèmes qui n'ont souvent été étudiés que sur des Vertébrés supérieurs, dont le pouvoir régénérateur est beaucoup plus limité.

J'ajouterai quelques mots d'historique. SCHIFF (1859) a sectionné le nerf olfactif chez la Grenouille, dans le but de voir si le nerf dégénérait ou non. Il a constaté que le nerf ne dégénérait pas, ce qui n'est pas surprenant, puisque ses axones se trouvent en connexion avec leurs corps cellulaires périphériques. COLASTANI (1875) a répété la même expérience et observé la même conservation de la structure normale du nerf et de la muqueuse nasale, bien que les connexions avec le cerveau n'aient pas été rétablies. Des résultats inverses ont été, par contre, obtenus par HOFFMANN (1866) sur des Lapins et par EXNER (1878) sur des Grenouilles. Ces auteurs ont constaté la dégénérescence de la zone olfactive de la muqueuse. Toutefois, comme EXNER n'avait pas seulement sectionné le nerf, mais l'avait détruit avec une aiguille, aussi radicalement que possible, il se peut que ses résultats trouvent leur explication dans une action destructive s'étendant jusqu'aux neurones olfactifs eux-mêmes.

Des expériences un peu différentes, effectuées par Szüts (1914) ont trait indirectement à la régénération du nerf olfactif. Chez le Triton, cet auteur coupe le museau, juste à la limite antérieure des yeux, ce qui a pour effet d'enlever en même temps, non seulement les narines et le nerf olfactif, mais aussi les lobes olfactifs. Dans ces conditions, la mâchoire antérieure et les narines ne sont pas régénérées. Si, au contraire, on sectionne le museau plus en avant, en laissant les lobes olfactifs, mais en enlevant les narines et les nerfs olfactifs, le museau est complètement régénéré, avec néoformation de narines qui se mettent en rapport avec les lobes olfactifs, par de nouveaux nerfs olfactifs. L'auteur en conclut que la présence des lobes olfactifs est nécessaire pour la régénération du nez et paraît admettre que le nerf olfactif est régénéré à partir du cerveau antérieur, ce qui paraît difficilement admissible. Bell (1907) et Burr (1916) ont constaté que le nerf olfactif est régénéré, chez les embryons, à partir de la placode nasale, même quand celle-ci a été transplantée, ou bien lorsqu'on l'a laissée en place, mais que l'on a enlevé le cerveau.

En ce qui concerne la régénération du cerveau, je rappellerai les recherches de Danielewsky (1890) qui, après excision du cerveau antérieur, chez la Grenouille, a constaté la régénération d'une masse cérébrale, contenant des neuroblastes, mais dépourvue de la structure typique. Schaper (1898) n'a pas trouvé de régénération après ablation de la totalité du cerveau de jeunes Têtards. Fischel (1914) a également pratiqué l'excision de parties du cerveau chez des larves de Salamandre, opération qui a été suivie d'une multiplication cellulaire abondante, mais sans régénération réelle. Les travaux effectués sur des embryons ont donné des résultats plus intéressants. Burr (1916) a observé que le cerveau antérieur d'embryon d'Axolotl régénère, en présence des nerfs olfactifs provenant du placode nasal. Ce phénomène aboutit à un cerveau antérieur de structure typique. Je citerai enfin les très intéressants résultats de Davenport Hooker (1915). Cet auteur a examiné la régénération de la moëlle épinière, après excision de parties plus ou moins grandes, sur des embryons de Grenouille. On a, ici aussi, une régénération à partir de deux surfaces et dans deux directions opposées, qui aboutit à un rétablissement de la structure normale, si la distance entre les deux bouts n'est pas trop grande, ou bien si la cicatrisation de la pie-mère n'a pas interposé un obstacle mécanique.

L'appareil olfactif.

Je décrirai sommairement la disposition des narines, du nerf olfactif et la structure des bulbes olfactifs chez les Batraciens urodèles (fig. 1).

La cavité des narines est divisée en deux parties; une portion principale, en rapport avec le canal naso-lacrymal et la cavité buccale, et un appendice latéral en cul de sac, assez généralement considéré comme homologue de l'organe de Jacobson des Batraciens anoures. Il paraît partager, avec la cavité principale, la fonction olfactive. Il renferme, en effet, des neurones intraépithéliaux et il en part une branche du nerf olfactif qui détermine, sur le cerveau, la formation d'un bulbe olfactif secondaire.



Fig. 1. — Photographie montrant un cerveau normal d'Axolotl avec les hémisphères et les nerfs olfactifs en place, vu du côté dorsal (× 3).

L'épithélium sensoriel nasal comprend, ainsi qu'on le sait, deux catégories de cellules : les cellules de soutien, souvent granulées à leur base et ayant ainsi un aspect glandulaire et les neurones olfactifs dont les axones constituent le nerf olfactif.

Les fibres olfactives se réunissent en faisceaux et, arrivées dans le crâne, forment le nerf olfactif. Celui-ci est beaucoup plus long chez l'Axolotl que chez le Triton. Il est formé de fibres nerveuses sans gaine de myéline et entourées de cellules de Schwann, éléments de soutien que Disse considère comme une véritable névroglie périphérique. Les faisceaux de fibres sont séparés par des enveloppes conjonctives et l'ensemble du nerf est tapissé extérieurement par la pie-mère.

Arrivés au niveau de l'extrémité du cerveau antérieur[1], les fibres olfactives y pénètrent et se terminent dans le bulbe olfactif. Une partie des fibres, celles provenant du sac latéral nasal, conti-

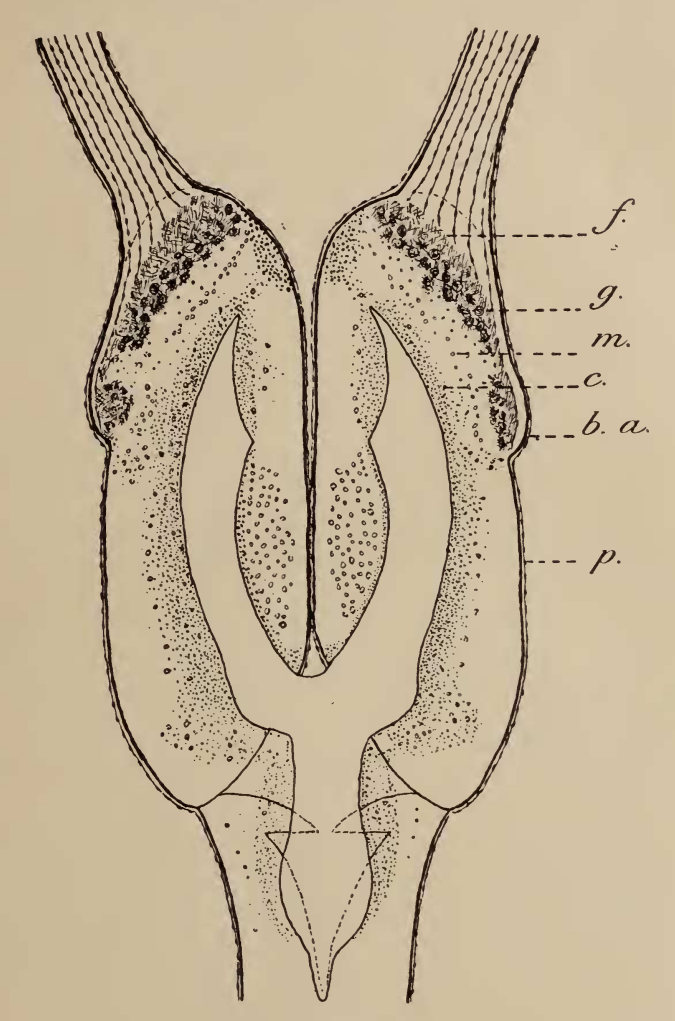


Fig. 2. — Figure schématique représentant les relations normales du nerf olfactif, des lobes olfactifs et du cerveau antérieur de l'Axolotl
f. fila olfactiva ; *g.* glomérules ; *m.* cellules mitrales ; *c.* couche des grains; *b. a.* bulbe accessoire; *p.* pie-mère.

[1] Une étude très approfondie de la structure du bulbe olfactif a été faite par Herrick (C J.), 1924: *The amphibian forebrain. II. The olfactory bulb of Amblystoma.* Jour. comp. Neur., vol. 37, p. 373-396.

nuent leur marche le long de la face externe du cerveau antérieur pour se terminer un peu plus loin dans le bulbe olfactif accessoire (fig. 2).

Le bulbe ou *lobe olfactif*, qui est à peine distinct extérieurement du cerveau antérieur, auquel il est largement soudé, présente, du bord latéral vers le milieu, les couches suivantes:

a) *La couche fibrillaire superficielle* (*f*), formée par les fibres olfactives ou *fila olfactiva*, qui s'y entrecroisent diversement en formant une sorte de feutrage très caractéristique;

b) la couche des *glomérules olfactifs* (*g*). Ceux-ci sont des masses granuleuses ovoïdes ou piriformes qui correspondent, ainsi que l'a montré Ramon y Cajal, à l'articulation entre les fibres olfactives qui s'y terminent par un bouquet de ramifications et les prolongements dendritiques des cellules mitrales;

c) une *couche plexiforme externe* très peu développée;

d) la zone des *cellules mitrales* (*m*), qui représentent les neurones olfactifs secondaires, articulés dans les glomérules avec les fila olfactiva. Ils ne sont peut-être pas aussi nettement groupés que chez les Vertébrés supérieurs, mais cependant sont toujours bien reconnaissables;

e) enfin, plus médialement, se trouve une *couche de grains* (*c*), renfermant de nombreuses cellules, peu différenciées, groupées autour de l'extrémité antérieure du ventricule qu'elles coiffent tout le long de l'hémisphère.

Le bulbe olfactif accessoire (*b a*) présente, en petit, la même organisation.

La structure du cerveau antérieur est très simple: autour du ventricule se trouve la substance grise périventriculaire, formée par les granules, et à laquelle se superpose la couche blanche des fibres nerveuses. Des cellules nerveuses plus différenciées ne se trouvent que du côté médian, dans la zone du *Primordium hippocampi*.

Matériel et méthode.

Les expériences ont été faites sur de jeunes Axolotls, à l'Institut de Biologie expérimentale, à Iéna, et sur des *Tritons cristatus* adultes, à l'Institut de Zoologie de Genève. Les Axolotls opérés mesuraient

de 80 à 130 mm. Les animaux étaient anesthésiés dans l'eau éthérée.

Chez l'Axolotl, l'opération est assez facile, le crâne n'étant pas encore ossifié et le cerveau ne remplissant pas toute la cavité crânienne. Après incision de la peau de la face dorsale de la tête, la voûte crânienne est fendue longitudinalement; la résection de portions de cerveau antérieur, avec section du nerf olfactif, est effectuée sous le contrôle du microscope binoculaire. Les parties du crâne, rejetées sur le côté, sont remises en place, les lèvres de la peau sont rapprochées et, 15 minutes plus tard, l'animal est remis dans l'eau.

Les expériences sur le Triton ont été plus délicates, ces animaux guérissant moins facilement que l'Axolotl. J'ai utilisé avec grand profit les méthodes opératoires de la Station de Zoologie expérimentale de Genève. Les animaux ont été opérés aseptiquement; d'abord par la face dorsale, puis, avec plus de facilité, par la face ventrale. Il n'a été fait aucune suture, mais les animaux opérés, au lieu d'être remis dans l'eau, furent conservés pendant 8 à 15 jours dans les sacs stériles, constituant une enceinte humide aseptique, qui ont été décrits par K. Ponse (1924). Grâce à cette technique, la guérison a été beaucoup plus régulière que chez les Axolotls.

Les animaux ont été autopsiés au bout d'un temps variant de 38 à 228 jours. Une dissection minutieuse du cerveau était faite avec conservation des capsules nasales et les objets photographiés en place. Les cerveaux d'Axolotl ont été fixés avec le crâne, en place, au formol à 10 % dans l'eau physiologique. Ces cerveaux ont ensuite été débités en coupes transversales. Cette méthode a l'inconvénient de multiplier le nombre des préparations et d'exiger ensuite un travail assez long de reconstruction. Sur le conseil de M. le Professeur Guyénot, j'ai adopté, pour les Tritons, une technique différente. Les pièces ont été fixées au liquide de Bouin ou à celui de Zenker et coupées frontalement. On a ainsi d'excellentes préparations où l'on peut voir simultanément les hémisphères cérébraux, les capsules nasales et les rapports entre les deux parties, ce qui permet de se rendre immédiatement compte des phénomènes de régénération. Comme colorants, j'ai utilisé surtout la méthode simple de l'hémalun-éosine.

Première Partie.

RÉSULTATS OBTENUS CHEZ L'AXOLOTL

Les expériences appartiennent à 3 catégories: enlèvement du lobe olfactif et d'une partie de l'hémisphère d'un seul côté; ablation des 2 lobes olfactifs; ablation des 2 hémisphères.

A. Opérations unilatérales.

Cas nº 1 (357). Le bulbe olfactif a été extirpé du côté gauche. L'animal est autopsié au bout de 38 jours; il n'y a encore aucun phénomène de régénération; d'ailleurs, l'emplacement du bulbe enlevé est occupé par une prolifération cartilagineuse de la voûte qui se serait opposée à toute régénération normale.

Cas nº 2 (36). Le bulbe olfactif a été enlevé du côté droit. L'autopsie est pratiquée 39 jours après l'opération. Il n'y a pas de régénération visible; l'hémisphère gauche ayant été blessé au cours de l'opération, le reste de l'hémisphère droit s'est soudé suivant la ligne médiane à celui du côté opposé.

Cas nº 3 (40). Ablation du bulbe olfactif et de l'hémisphère gauche suivant la ligne P. Autopsie au bout de 63 jours (fig. 3). Du côté droit, laissé intact, on voit nettement la structure du bulbe olfactif et ses rapports avec le nerf olfactif. L'hémisphère droit est un peu plus gros que normalement, ce qui est surtout dû à l'accroissement de dimension de son ventricule (fig. 4). Du côté opéré, il y a 2 régénérations à considérer, celle de l'hémisphère qui est en partie reconstitué, et celle du bulbe olfactif qui est en relation directe avec le nerf olfactif. Les 2 régénérats, d'origine indépendante, sont entrés en connexion par un tractus mince. Du côté du nerf olfactif, celui-ci présente un bout aminci, terminé par un renflement dans lequel on reconnait d'abord une zone ayant encore la structure d'un nerf olfactif, puis une couche présentant de très nombreuses fila olfactiva, enchevêtrées d'une façon caractéristique, exactement comme dans la zone fibrillaire superficielle d'un bulbe olfactif. On ne voit pas de glomérules, mais en arrière se trouvent de petits groupes de cellules à gros noyaux, ayant les caractères

de neuroblastes, sans que l'on puisse dire si ceux-ci sont venus de l'hémisphère en régénération, en émigrant à travers le mince tractus d'union, ou s'ils ont une autre origine.

L'hémisphère gauche régénéré est encore beaucoup plus étroit et plus court que l'hémisphère normal du côté droit. On y rencontre,

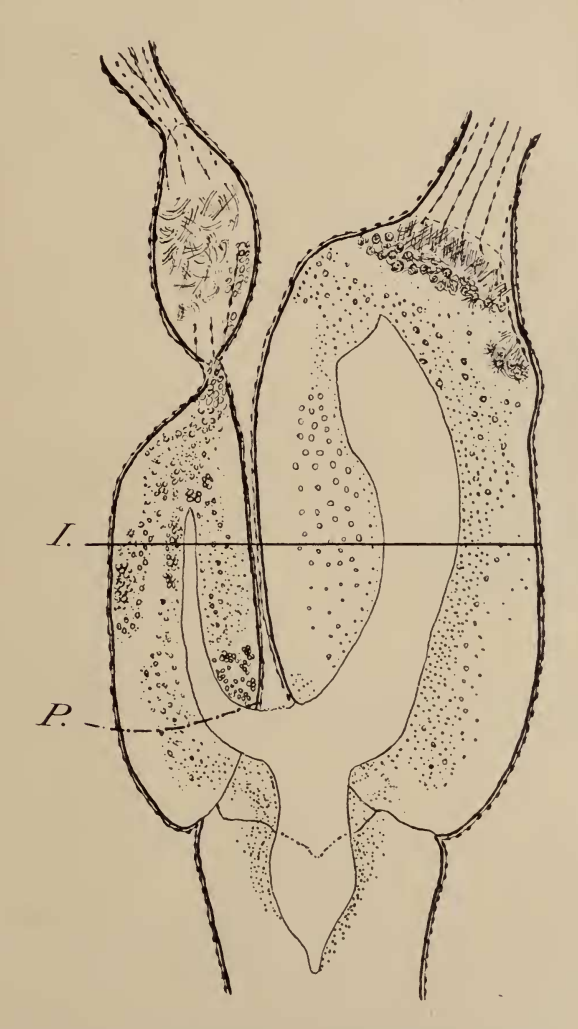


Fig. 3. — Reconstitution de l'état du cerveau du cas n° 3. L'amputation du cerveau a été faite, à gauche, suivant la ligne P. La ligne I indique le plan suivant lequel a été faite la coupe représentée Fig. 4.

surtout autour de la petite cavité ventriculaire néoformée, de nombreux neuroblastes, de forme identique à ceux du bulbe régénéré, en active prolifération. D'autres foyers de cellules en multiplication se rencontrent ça et là dans la substance de l'hémisphère (fig. 4). Dans les autres zones, on rencontre de nombreuses fibres nerveuses, représentant la substance blanche.

Toutes les parties régénérées, nerf et bulbe olfactif, hémisphère gauche, y compris le tractus d'union, sont recouvertes par la pie-mère.



Fig. 4. — Coupe à travers le cerveau du cas n° 3, faite suivant la ligne I (fig. 3). A gauche, le cerveau régénéré, à droite le cerveau témoin. La ligne transversale indique le plan suivant lequel est faite la reconstitution de la figure 3.

Cas n° 4 (29). (Fig. 5 et 6.) L'hémisphère gauche a été enlevé presque entièrement ainsi qu'une partie du nerf olfactif. L'animal est autopsié 105 jours après l'opération.

Il y a 3 parties à considérer. D'une part le nerf olfactif présente, très en avant, presque au sortir du cartilage nasal, un renflement ayant une structure très semblable à celle d'un bulbe olfactif. Ce bulbe est réuni à l'ébauche de l'hémisphère gauche par un long tractus mince, constituant une sorte de deuxième portion du nerf olfactif. Enfin, l'hémisphère gauche est représenté par une masse nerveuse, en partie fusionnée à l'hémisphère droit (fig. 5).

Le bulbe olfactif régénéré contient non seulement (fig. 6) la couche des fila olfactiva, enchevêtrées suivant le mode normal, mais aussi quelques glomérules, formation caractéristique représentant la terminaison des fibres olfactives. Plus en arrière, se trouve une couche de cellules présentant tous les passages entre les neuroblastes et les grains, dans laquelle on rencontre des caryocinèses; ces cellules sont donc en voie de multiplication et de différenciation. Ici encore, leur origine reste douteuse. Il ne serait pas impossible que ces neuroblastes soient venus de l'hémisphère en voie de régénération, à la suite d'une migration à travers le tractus d'union. Cette interprétation paraît cependant peu vraisemblable, étant donné la grande longueur de ce tractus et l'absence de neuroblastes à son intérieur.



Fig. 5. — Photographie du cerveau du cas nº 4. A côté du tronçon de l'hémisphère gauche opéré, l'hémisphère droit déformé (× 3).

Ce tractus d'union (fig. 6) est essentiellement constitué par des fibres, dont le nombre paraît en rapport avec celui de la couche des grains. Les fibres y sont divisées en faisceaux par de minces cloisons conjonctives. Arrivés au contact de l'ébauche d'hémisphère gauche, ces faisceaux y continuent leur marche à la périphérie, sans se disperser dans sa masse. Ils conservent leurs enveloppes conjonctives, mais les fibres y sont nues, sans être entourées par des cellules de Schwann. Le fait que ces faisceaux de fibres conservent leur enveloppe conjonctive tend à montrer qu'elles ne proviennent pas du cerveau, mais au contraire ont une origine périphérique et sont venues se souder latéralement au bourgeon d'hémisphère cérébral. Cette disposition est évidemment anormale. Il n'est pas impossible que les fibres de ce tractus ne soient autre chose que des fibres du nerf olfactif qui, ayant traversé ou contourné le bulbe, ont continué leur trajet jusqu'au cerveau, tandis que quelques autres fibres se terminaient dans le bulbe régénéré, comme le montre la présence d'un petit nombre de glomérules.

La disposition de l'hémisphère gauche est, elle-même, très anormale. Tandis que, du côté ventral, les deux hémisphères restent distincts et sont séparés par un profond sillon tapissé par la pie-mère, du côté dorsal, les substances des deux hémisphères sont fusionnées. Cette soudure est causée par la lésion expérimentale qu'a subi l'hémisphère droit. Sur toute la zone où la pie-mère était absente, par suite de l'intervention, l'affinité des deux masses nerveuses s'est manifestée. La pie-mère empêche donc, dans les conditions normales, en jouant le rôle d'un obstacle mécanique, la

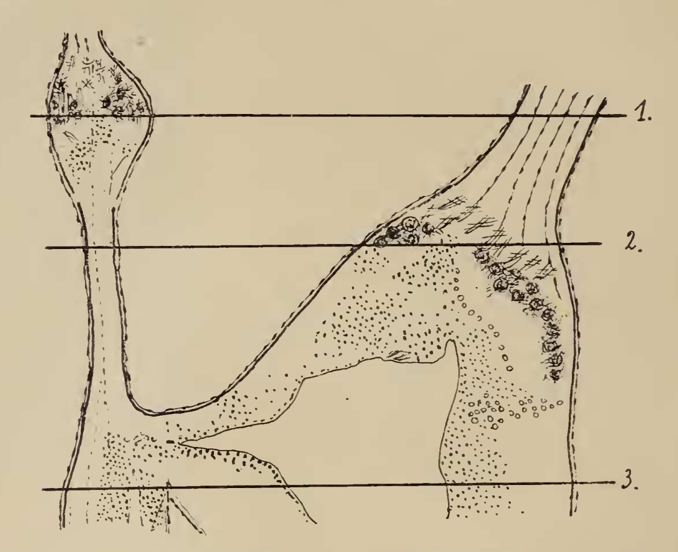


Fig. 6. — Reconstitution de la partie antérieure du cerveau du cas nº 4. On voit, à droite, l'hémisphère déformé, à gauche le bulbe olfactif réuni au cerveau par un tractus long et grèle.

fusion plus ou moins intime des deux hémisphères. La structure des deux moitiés du cerveau est très atypique. Du côté droit, tout autour du ventricule, la paroi épendymaire habituelle est remplacée par une épaisse couche de cellules disposées sur plusieurs rangs, dont les plus proches de la cavité ventriculaire ont des noyaux très grands et excessivement allongés. Les cellules plus superficielles ont des noyaux plus arrondies. Ces cellules tendent à se répandre dans la substance blanche qui est en grande partie envahie par ces éléments; par endroits, ceux-ci forment, en pleine

substance blanche, des ilôts de cellules, parfois groupées autour d'une cavité, suivant une disposition qui rappelle celle d'un acinus glandulaire. L'hémisphère gauche régénéré ne présente presque pas



FIG. 7. — Reconstitution du cerveau du cas n° 5. L'amputation de l'hémisphère gauche avait été faite suivant le niveau O.

de substance blanche; sa masse est envahie par les mêmes groupes de cellules à noyaux ronds ou allongés et celles-ci se disposent aussi fréquemment autour de petits espaces vides, simulant parfois des ébauches de ventricule.

Cas nº 5 (113). Ablation de l'hémisphère gauche; autopsie 123 jours après l'opération (fig. 7).

Dans ce cas, l'hémisphère, amputé suivant la ligne O, a présenté une régénération très avancée, ce qui a permis une soudure presque normale entre son extrémité antérieure et le bulbe olfactif régénéré. Ce bulbe, qui est ici rattaché à l'hémisphère par une base élargie, présente la couche des fila olfactiva entrecroisées, des glomérules et un certain nombre de cellules nerveuses, dont plusieurs ont dépassé le stade des neuroblastes ou granules et sont très semblables aux cellules mitrales normales. La substance blanche se développe, ainsi que le montre l'accroissement des intervalles entre les cellules. Ici, il est particulièrement difficile de dire d'où viennent les cellules nerveuses du bulbe néoformé; rien ne s'oppose à ce que celles-ci dérivent d'une migration en avant de neuroblastes de l'hémisphère régénéré.



FIG. 8. — Photographie du cerveau de l'Axolotl nº 6 (× 3).

En ce qui concerne ce dernier, on remarque qu'il est en partie soudé à celui du côté opposé. Toutefois cette soudure est beaucoup moins intime que dans le cas précédent; en arrière, persiste une portion de la pie-mère qui se prolonge en avant sous forme d'une mince toile conjonctive. L'hémisphère présente un ventricule déjà bien développé, de nombreuses cellules en voie de multiplication et de différenciation. Toutefois, la partie médiane (*primordium hippocampi*) n'a pas été régénérée.

Cas nº 6 (365). L'animal a subi l'ablation de l'hémisphère, y compris le obe olfactif, du côté gauche. Autopsie 129 jours après l'opération.

Comme le montre la photographie (fig. 8), l'hémisphère gauche n'est presque pas régénéré; par contre, au nerf olfactif gauche fait suite un volumineux bulbe olfactif gauche régénéré, qui est soudé, par une portion rétrécie, à l'ébauche très incomplète de l'hémisphère gauche (fig. 9).

Sur les coupes, on voit que l'hémisphère gauche est très peu développé et n'a pas reconstitué sa cavité ventriculaire. Il est séparé de l'hémisphère droit par un reliquat de la pie-mère, prolongé



Fig 9. — Reconstitution du cerveau du cas nº 6. La ligne I indique le plan de la coupe représentée Fig. 10.

en avant en une mince membrane conjonctive. Tout à fait en avant, cette cloison disparaît et les hémisphères se trouvent soudés.

Le bulbe olfactif régénéré est déjà très nettement différencié. Il présente la couche des fila olfactiva, une zone de glomérules et un

certain nombre de granules avec quelques cellules plus différenciées. La base du bulbe est creusée d'une sorte de petit ventricule clos, limité par des cellules épendymaires (fig. 10).

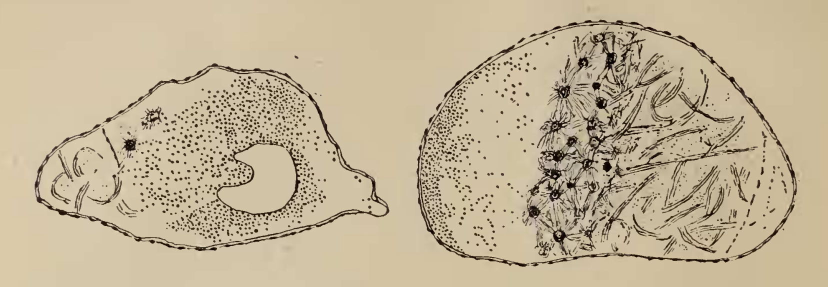


Fig. 10. — Coupe à travers les 2 bulbes olfactifs du cas n° 6. A gauche le bulbe régénéré; à droite le bulbe témoin normal.

Cas n° 7 (364). Ablation de l'hémisphère gauche, y compris le bulbe olfactif; autopsie après 151 jours (fig. 11 et 12).



Fig. 11. — Photographie du cerveau de l'Axolotl n° 7. Extérieurement, l'hémisphère gauche régénéré, semble presque normal (× 3).

Extérieurement, il paraît y avoir régénération d'un hémisphère gauche d'aspect normal, qui est largement soudé à un bulbe olfactif en rapport avec le nerf sectionné.

L'examen des coupes montre, cependant, que cet hémisphère a une structure tout à fait anormale. En arrière, se trouvent ces groupements en ilôts, ou en pseudo-acini, de cellules à noyaux très allongés, comparables à celles du cas 4, mélangées avec des cellules à noyaux plus arrondis. Ces groupes de cellules se retrouvent aussi dans l'hémisphère droit. Cette portion postérieure, qui ne renferme pas de cavité ventriculaire, est surmontée d'une sorte de néoplasme arrondi et bien délimité, mais qui n'appartient évidemment pas à l'hémisphère qu'il recouvre. On voit, en effet, nettement, par endroits, la paroi dorsale de l'hémisphère avec un peu de substance blanche et, accolée à cette paroi, la tumeur qui est cependant assez réguliè-

rement délimitée par une mince enveloppe conjonctive. On se rend compte, en suivant la série des coupes, que cette paroi est continue avec quelques faisceaux conjonctifs qui appartiennent à la paraphyse. Il semble donc s'agir d'une tumeur paraphysaire. Elle comprend une masse compacte de cellules à noyaux ronds ou irréguliers. Elle paraît être de nature conjonctive.

Plus en avant, l'hémisphère se creuse d'une cavité ventriculaire, mais qui, si elle est fermée en bas par la substance du cerveau,



Fig. 12 — Reconstitution du cerveau du cas n° 7. On voit le ventricule dont la paroi interne est réduite à la pie-mère, et plus en arrière la masse arrondie du néoplasme paraphysaire.

n'est recouverte en haut et en dedans que par la pie-mère, si bien que l'hémisphère se ramène à ce niveau à une gouttière largement ouverte (fig. 12). Tout en avant, la cavité ventriculaire devient plus interne, occupe le centre de la masse cérébrale qui acquiert, à ce niveau, une topographie plus normale.

Cet hémisphère est largement soudé à un bulbe olfactif régénéré qui a un aspect tout à fait normal, avec des fila olfactiva enchevetrées, des glomérules et des cellules dont quelques-unes ont les caractères des cellules mitrales.



Fig 13. — Photographie du cerveau de l'Axolotl nº 8. Ni l'hémisphère, ni le nerf droit n'ont régénéré (× 3).

Cas nº 8. Ablation de la moitié antérieure de l'hémisphère droit. Autopsie après 169 jours.

Il n'y a aucune régénération, ni de l'hémisphère, ni du nerf olfactif ; le tronçon d'hémisphère s'est seulement citrisé en prenant une forme arrondie. La pie-mère a présenté une reconstitution indépendante du cerveau, car elle s'est reformée en avant du tronçon d'hémisphère, sans en épouser la forme (fig. 13).

Cas nº 9 (A 6). Ablation de l'hémisphère gauche. Autopsie 228 jours après l'opération.

L'hémisphère a été bien régénéré, avec un ventricule latéral autour duquel commencent des phénomènes de différenciation. Toutefois, les portions médianes ne sont pas régénérées.

Le nerf olfactif présente un bulbe olfactif sans fila olfactiva ni glomérules bien nets, mais avec des ilôts de granules; la différenciation y est moins avancée que dans d'autres cas examinés plus précocement. Ce bulbe n'est rattaché à l'hémisphère que par un mince tractus contenant quelques neuroblastes et des fibres, représentant probablement des fibres du nerf olfactif qui, ainsi qu'on s'en rend compte sur les coupes, passent sur les côtés du bulbe olfactif sans s'y arrêter.

B. Ablation des deux bulbes olfactifs.

Cas n° 10 (32). Ablation des deux bulbes olfactifs et excision du nerf olfactif droit (fig. 14 et 15). Autopsie 121 jours après l'opération.

A la place des bulbes enlevés, il n'a été formé qu'une masse unique étroite. Les hémisphères sont encore distincts, mais sont soudés en avant. Les deux nerfs olfactifs se sont mis en rapport avec la masse cérébrale antérieure, mais différemment à gauche et à droite.



Fig. 14. — Photographie du cerveau de l'Axolotl n° 10. Le cerveau présente un aspect symétrique. Toutefois, les parties antérieures fusionnées ont beaucoup diminué de volume (× 3).

Du côté gauche, où le nerf avait été sectionné au voisinage de son entrée dans le bulbe olfactif, les fibres olfactives ont eu à s'accroître peu pour atteindre le cerveau. De ce côté, il n'y a pas formation d'un bulbe olfactif apparent, mais le nerf se met en rapport avec le cerveau par une portion élargie où se reconnaît déjà la couche des fila olfactiva; plus en arrière se rencontrent des glomérules et un certain nombre de cellules.

Du côté droit, où le nerf a été excisé jusqu'au cartilage nasal, la régénération a donné naissance à un bulbe olfactif très éloigné du cerveau. On y observe quelque fila olfactiva peu denses, et de rares glomérules. La présence de cellules y est douteuse, en dehors, naturellement, des cellules de Schwann. Ce bulbe distal est en relation avec le cerveau par quelques faisceaux grêles de fibres nerveuses qui, arrivées dans le cerveau, y continuent leur trajet indépendant pendant une certaine longueur, comme c'était le cas dans le numéro 4.

La substance cérébrale en régénération, bien qu'ayant une disposition symétrique, présente une structure pathologique. On y

rencontre ces cellules anormales, à long noyau, en prolifération, dispersées sur plusieurs rangs autour du ventricule, qui ont été déjà signalées plus haut. Comme dans le cas 4, elles se disposent autour de cavités dont certaines, plus grandes, affectent une ressemblance avec des ébauches de ventricules.

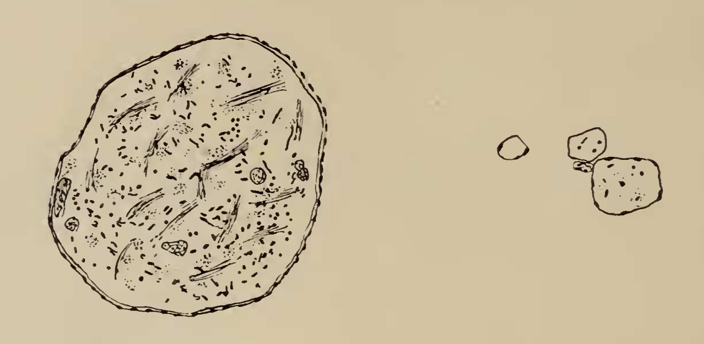


Fig. 15. — Coupe transversale, faite très peu en avant de la soudure des nerfs olfactifs au cerveau, montrant la différence d'importance des deux nerfs régénérés.

C. Ablation des deux hémisphères.

Cas n° 11 (352). Ablation des deux hémisphères et résection des nerfs olfactifs. Autopsie au bout de 72 jours.

Ce cas présente un intérêt tout particulier parce qu'il présente la régénération de bulbes olfactifs, *sans que ceux-ci aient encore contracté de connexions avec le cerveau.* Il apporte la preuve que les éléments que l'on rencontre dans ces bulbes ne peuvent avoir leur origine dans le cerveau, et que ces bulbes sont bien des régénérats à point de départ périphérique (fig. 16).

Du côté du cerveau, on n'observe que deux masses arrondies, soudées sur la ligne médiane, dans lesquelles on rencontre des cellules en voie de multiplication et aussi des cellules anormales, allongées et disposées en plusieurs couches. Les phénomènes régénératifs sont, de ce côté, encore peu marqués.

Le tronçon de nerf olfactif droit porte un renflement bulbaire, d'où partent des fibres qui croissent librement à travers l'espace libre, en se dirigeant vers le cerveau, mais sans l'atteindre. Ces fibres sont éparpillées, ce qui est dû à une absence de croissance de la pie-mère qui, normalement, les maintient réunies en faisceau. Ce bulbe a encore une structure très semblable à celle du nerf olfactif (fig. 17); il renferme des fibres avec noyaux de Schwann et gaine conjonctive, mais ne présente ni glomérules ni cellules neuroblastiques ou granules. Ceci montre que les fibres, qui sortent de ce bulbe et se dirigent à travers la cavité crânienne vers le cerveau, ne représentent pas des axones de neurones secondaires, mais sont simplement des fibres olfactives qui ont continué leur trajet après avoir traversé le renflement bulbaire, tandis que d'autres s'y sont évidemment arrêtées, comme le montre la différence entre le nombre des fibres qui entrent dans le bulbe et celui des fibres qui en sortent. Toutefois, les fibres olfactives arrêtées dans le bulbe n'ont pas encore présenté leurs terminaisons caractéristiques (fila olfactiva et glomérules), ce qui est, sans doute, dû à l'absence, dans le renflement bulbaire, de neuroblastes.



Fig. 16. — Photographie du cerveau d'Axolotl nº 11. Il ne reste qu'un moignon des hémisphères excisés. A partir du bulbe droit régénéré, qui est très distal, on voit des faisceaux de fibres qui poussent vers le cerveau (× 3).

Du côté gauche, le nerf a formé deux bulbes successifs, soudés l'un à l'autre. Le bulbe le plus distal ne paraît présenter que quelques rares fila olfactiva; sa structure correspond à celle du bulbe droit. Le bulbe proximal présente déjà des fila olfactiva, mais pas de glomérules, bien qu'il y ait de nombreuses cellules, occupant la périphérie et le centre du bulbe, présentant des noyaux arrondis, bien différents de ceux des cellules de Schwann, et ayant les plus grandes ressemblances avec des neuroblastes ou même des grains. Il est évident que ces cellules ne peuvent ici provenir que d'une

migration d'éléments périphériques, puisque la connexion avec le cerveau n'a pas été établie.

Cas n° 12 (29 *b*). Ablation des deux hémisphères et des nerfs olfactifs. Autopsie 161 jours après l'opération.

Le cerveau a reformé un régénérat antérieur, qui va en s'amin-



Fig. 17 — Coupe à travers les 2 bulbes situés distalement, tout près de la muqueuse nasale.

cissant en avant et qui est constitué par une masse cérébrale, sans différenciation en hémisphères (fig. 18). La structure en est tout à fait atypique. Il n'y a pas de ventricules. L'arrangement de la substance blanche et de la substance grise est tout à fait anormal. Les cellules, dont plusieurs à noyaux allongés, sont souvent disposées en amas ou autour de cavités; ce sont autant de centres de prolifération. Par endroits, les cellules se dispersent dans la substance cérébrale; cette dispersion, ayant pour conséquence une moindre densité de cellules, doit, comme l'a montré Nissl, correspondre à une différenciation plus poussée des neuroblastes, dans le sens de neurones fonctionnels.

Du côté droit, il n'a été observé aucune régénération du nerf olfactif.

Du côté gauche, le nerf présente un petit renflement proche du cartilage nasal, puis continue son trajet sous forme d'un tractus

qui se soude à la masse cérébrale antérieure régénérée, mais y poursuit sa route sous forme de faisceaux indépendants que l'on peut suivre sur une certaine distance. De ce côté, le cerveau présente une différenciation plus accentuée. Il y a des fila olfactiva, des glomérules et de nombreux granules, mais dans une disposition irrégulière.

Résumé des observations faites sur l'Axolotl.

Il résulte des observations faites sur l'Axolotl qu'il est hors de doute que le tronçon de nerf olfactif, en rapport avec la muqueuse nasale, est le siège d'un processus de croissance et de régénération en direction centripète, c'est-à-dire vers le cerveau. Il est également incontestable qu'après ablation d'une partie ou de la quasi totalité de l'un des hémisphères, il peut se faire une régénération plus ou moins atypique de la partie cérébrale extirpée. Dans le cas 3, il y a formation d'un véritable hémisphère avec cavité ventriculaire, qui, au moment de l'observation (63 jours après l'opération), est encore manifestement plus petit que l'hémisphère témoin, de l'autre côté. Toutefois, les parties médianes (*primordium hippocampi*) ne se montrent reconstituées dans aucun cas. Sans doute, l'hémisphère est encore loin d'avoir une structure normale; il renferme surtout des neuroblastes en voie de multiplication, mais présente cependant des phénomènes de différenciation, comme le montrent l'écartement des cellules, l'apparition de substance blanche, la formation de granules, c'est-à-dire de cellules plus évoluées que de simples neuroblastes. Cette différenciation est surtout marquée au contact des terminaisons des fibres olfactives, principalement lorsque la zone de ces terminaisons est en rapport, par une large base de soudure, avec l'hémisphère régénéré.



Fig. 18. — Photographie du cerveau de l'Axolotl n° 12. La différenciation en hémisphères de la masse régénérée fait défaut, le nerf droit n'a pas régénéré (× 3).

Cette action du nerf olfactif sur la différenciation du cerveau peut être rapprochée du fait que, dans les seuls cas où les hémisphères n'ont pas ou peu régénéré, il n'y a pas eu non plus de régénération du nerf olfactif, ou bien (cas 11) les nerfs olfactifs n'ont pas atteint le cerveau. On pourrait, dès lors, penser que la présence du nerf olfactif stimule les processus régénérateurs du cerveau et secondairement sa différenciation. BURR (1916 et 1920) est arrivé, dans ses recherches, à cette même constatation. Toutefois ceci suppose une connexion précoce entre le nerf olfactif et l'ébauche du cerveau, car il serait difficile d'admettre une action à distance du nerf olfactif sur un cerveau auquel il ne serait pas encore uni.

Dans la plupart des cas, la régénération de l'hémisphère cérébral est très atypique. Une première modification résulte d'une soudure plus ou moins étendue des deux hémisphères, qui est consécutive à une croissance incomplète de la pie-mère. Dans le cas où les deux hémisphères ont été enlevés (cas 12), il y a formation d'une simple masse cérébrale indivise, sans cavité,

La cavité ventriculaire peut être extrêmement irrégulière, comme dans le cas 7, où la paroi cérébrale du ventricule est ouverte en haut et en dedans, si bien que le ventricule n'est fermé, dans ces régions, que par la pie-mère. Ailleurs (cas 6), où la régénération de l'hémisphère est très réduite, celle-ci n'est un peu importante qu'au contact du bulbe olfactif où se forme une petite cavité ventriculaire antérieure, isolée.

Dans plusieurs cas, le régénérat de cerveau renferme des cellules anormales en prolifération (cas n°s 4, 7, 10, 11); ce sont des éléments à noyau très allongé, groupés sur plusieurs rangs autour de la cavité ventriculaire, ou formant des ilôts pleins ou creux dans la substance blanche. De telles images ont été observées par FISCHEL (1914), qui les a interprétées comme résultant de la prolifération de cellules embryonnaires, incapables d'édifier une structure cérébrale et n'ayant que la potentialité de former des tubes nerveux. Je ne trouve pas cette explication vraisemblable, d'autant plus que FISCHEL n'a point observé de processus régénératifs plus réguliers et a donc cru que c'était là la seule possibilité.

Enfin, j'ai signalé la formation, sur un régénérat (cas n° 7), d'une sorte de néoplasme bien individualisé, formé de cellules paraissant être de nature conjonctive et résultant d'une prolifération de la paraphyse.

La régénération du nerf olfactif présente, dans tous les cas, non seulement un phénomène de croissance et d'allongement des axones (qui est d'autant plus manifeste que pendant la durée de l'expérience les animaux ont grandi et que la longueur du nerf olfactif a augmenté), mais aussi, toujours, la formation d'un renflement, que j'appellerai *bulbe olfactif régénéré.* Que ce renflement appartienne en propre à la série des processus régénérateurs dont le nerf est le siège, c'est ce qui résulte de deux sortes d'observations. En premier lieu, ces renflements se forment (cas n° 11) alors que les nerfs ne sont pas encore arrivés à entrer en connexion avec le cerveau. En second lieu, dans d'autres cas (n°s 3, 4, 6), les deux parties, bulbe olfactif et hémisphère, ne sont réunies que par un mince tractus, plus ou moins long, qui indique bien l'existence d'une connexion entre deux parties ayant des origines indépendantes.

D'une façon générale, la différenciation du bulbe olfactif est d'autant plus avancée que les animaux sont examinés plus longtemps après l'opération et que le bulbe est rattaché au cerveau par une base plus élargie. Cependant, en ce qui concerne le rapport entre la durée de la régénération et la différenciation du bulbe, il y a des différences individuelles qui ne sauraient surprendre.

Le cas le plus simple est celui du bulbe droit du cas 11 (72 jours); c'est un renflement qui a encore la structure du nerf olfactif, bien que les cellules de Schwann y paraissent plus nombreuses et que le trajet des fibres y soit plus irrégulier. Des fibres traversent ce renflement bulbaire et poursuivent leur trajet sans cependant atteindre le cerveau. Il n'y a encore aucune des formations caractéristiques du bulbe, ni fila olfactiva, ni glomérules, ni neuroblastes ou cellules nerveuses plus différenciées.

Dans le bulbe gauche du même animal, on rencontre déjà les fila olfactiva enchevêtrées et des cellules paraissant de nature neuroblastique, mais il n'y a pas encore de glomérules. Ce bulbe est particulièrement intéressant parce qu'il n'est pas uni au cerveau. Les neuroblastes présents ne peuvent avoir qu'une origine périphérique. Il est difficile de préciser d'où il dérivent exactement. Il me semble probable qu'ils peuvent dériver de la couche basale de la muqueuse olfactive qui renferme des cellules épithéliales indifférenciées, capables de régénérer aussi bien des cellules de soutien que des neurones olfactifs. Il n'y a rien d'impossible à ce que cer-

taines de ces cellules puissent, après section du nerf, présenter une migration vers le bout du nerf en régénération et, par leur présence et leur accumulation, conditionner la terminaison des fibres olfactives, comme le montre l'existence de fila olfactiva dans ce bulbe régénéré, qui est encore très près du cartillage nasal et très loin du cerveau. Peut-être, si l'animal avait été autopsié plus tard, aurait-on observé les glomérules caractéristiques ?

Dans trois cas (nos 3, 4, 9, 10 côté droit), il y a formation d'un bulbe olfactif régénéré, distinct, qui n'est réuni au cerveau que par un pédicule d'union très mince, formé de quelques fibres, et plus ou moins long.

Dans le cas le plus jeune (no 3), examiné 63 jours après l'opération, il y a des fila olfactiva (comme dans le cas 11, après 72 jours), mais pas encore de glomérules. Les neuroblastes sont présents dans ce bulbe et proviennent probablement aussi, au moins en partie, de la muqueuse nasale. Comme cependant, dans ce cas, le bulbe est réuni au cerveau par un tractus mince, mais court, et que l'hémisphère régénéré renferme les mêmes neuroblastes, il n'est pas impossible qu'une partie des cellules nerveuses du bulbe proviennent d'une migration de neuroblastes du cerveau.

Dans les cas 4 (105 jours) et 10 (121 jours), le nerf olfactif a effectué, au moins pour la plupart de ses fibres, sa terminaison normale sous forme de fila olfactiva et d'un nombre restreint de glomérules. Ici, le bulbe régénéré indiscutablement par le nerf olfactif n'est réuni au cerveau que par un mince tractus, très long, formé de quelques fibres sans neuroblastes. Il est, dans ce cas, très peu probable que les neuroblastes ou les grains que l'on rencontre dans le bulbe aient pu avoir une origine cérébrale. Si on rapproche ces faits des constatations faites sur le bulbe gauche du cas 11, il apparaît comme très probable que les cellules bulbaires dérivent ici d'une migration d'éléments sous épithéliaux, émigrés depuis la muqueuse olfactive.

Enfin, dans les autres cas (nos 5, 6, 7, 10 côté gauche) il y a formation d'un bulbe olfactif encore distinct, mais réuni au cerveau par une base élargie. Il s'agit ici d'observations faites 123, 129, 151 et 121 jours après l'opération. La différenciation est beaucoup plus complète; on rencontre une couche assez épaisse de fila olfactiva, de nombreux glomérules, et de véritables amas importants de grains, dont un certain nombre doit certainement provenir du

cerveau régénéré lui même. Dans le cas 6, cette zone entoure même un petit ventricule régénéré.

De l'ensemble de ces observations on peut, semble-t-il, conclure que, chez l'Axolotl, le nerf olfactif présente des phénomènes de régénération propre avec formation d'un bulbe dans lequel se trouvent des éléments émigrés de la muqueuse nasale. Ce bulbe peut présenter ultérieurement de véritables terminaisons olfactives (fila olfactiva, glomérules) et un début de différenciation de ses neuroblastes d'origine périphérique. Cette différenciation s'accroît avec l'âge et surtout avec l'importance de la soudure à l'hémisphère régénéré, qui fournit sans doute alors, au bulbe, de nombreux éléments neuroblastiques, susceptibles de s'articuler avec les fibres olfactives et de devenir des neurones olfactifs secondaires.

La possibilité d'une régénération, tant du nerf olfactif que de l'hémisphère cérébral, avec rétablissement de connexions anatomiques normales, est ainsi mise hors de doute. Quant aux phénomènes pathologiques signalés dans plusieurs cerveaux en régénération, ils sont sans doute en rapport avec les mauvaises conditions post-opératoires. Les jeunes Axolotls, étant pourvus de branchies, ont dû être replacés dans l'eau environ 15 minutes après l'opération. A ce moment la plaie était non soudée, souvent des fragments de calotte crânienne ont été éliminés et le contact de l'eau a dû nécessairement perturber les phénomènes de croissance et de régénération dans le cerveau. Ce qui tend à le montrer, c'est que je n'ai jamais retrouvé ces altérations sur les cerveaux de Tritons, alors que les soins post-opératoires étaient beaucoup plus adéquats.

Comme on l'a vu, la pie-mère est un important facteur mécanique, au cours de la régénération. Son absence entraîne des soudures entre les masses cérébrales en voie de néoformation. Par ailleurs, la gaine qu'elle forme autour des filbres olfactives les maintient en faisceaux, les empêche de s'égarer dans la cavité crânienne et permet ainsi leur soudure au cerveau.

Deuxième partie.

RÉSULTATS OBTENUS CHEZ LE TRITON

D'une façon générale, les phénomènes de régénération du nerf et du lobe olfactif se présentent, chez le Triton, d'une façon un peu différente de ce qu'ils sont chez l'Axolotl. Ceci tient surtout à la

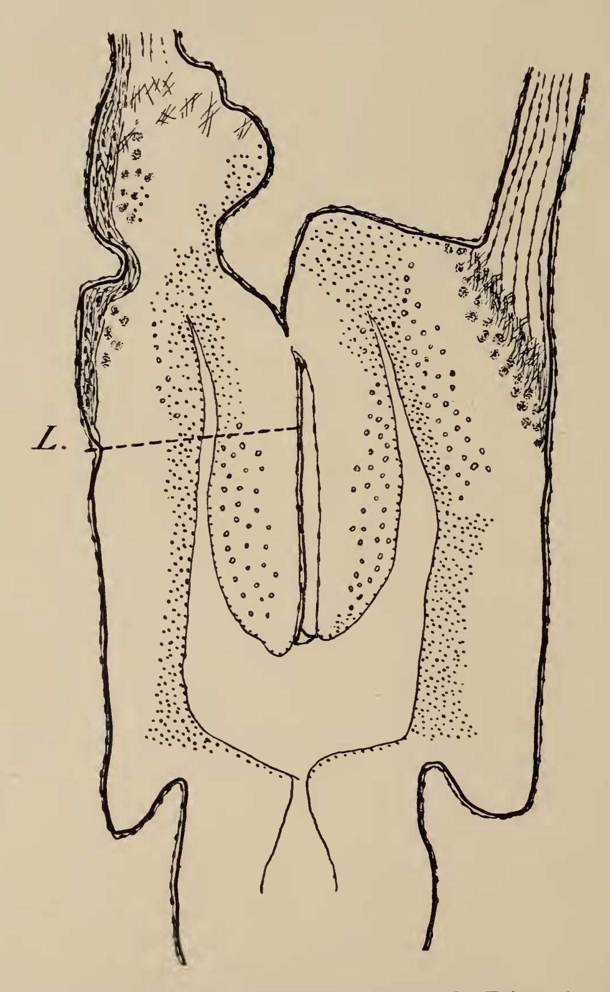


Fig. 19. — Reconstitution du cerveau du Triton nº 1. L'amputation de l'hémisphère cérébral gauche avait été pratiquée suivant la ligne L. Le nerf régénéré a formé un bulbe assez différencié.

plus courte longueur du nerf olfactif chez le Triton, qui permet une réunion plus rapide des deux parties et qui est moins favorable à l'analyse de ce qui revient au nerf olfactif dans la formation du régénérat.

N° 1 (3). L'animal est examiné 78 jours après l'ablation du lobe olfactif gauche (fig. 19). L'hémisphère gauche a été reconstitué et présente une forme à peu près normale. Il est relié, par un tractus court mais large, à un gros lobe olfactif, régénéré par le nerf olfactif. Dans ce bulbe néoformé, on observe la couche des fila olfactiva, des glomérules et, du côté interne, une zone de granules. Une partie

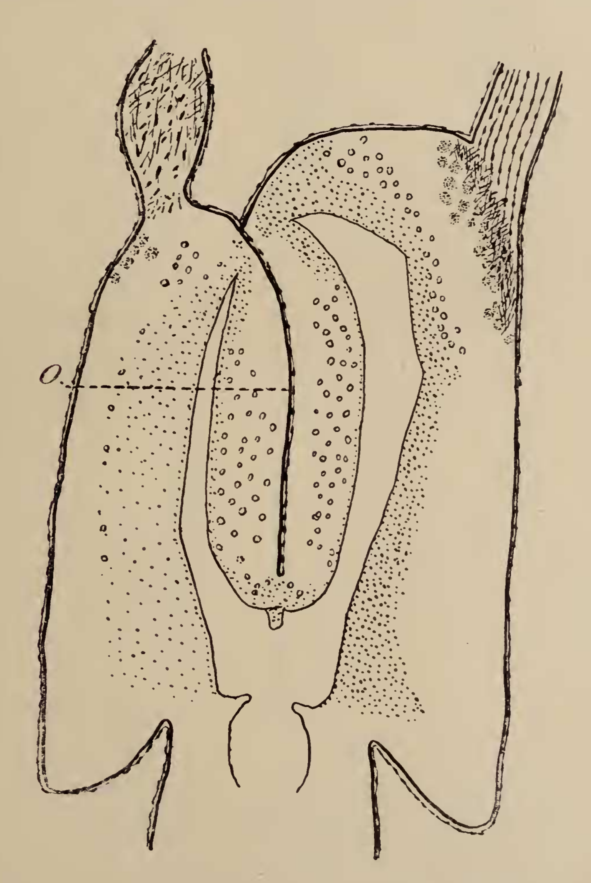


FIG. 20. — Reconstitution du cerveau du Triton n° 2. L'amputation de l'hémisphère cérébral gauche avait été pratiquée suivant le niveau O. Il y a formation d'un petit bulbe peu différencié.

des fibres du nerf olfactif, au lieu de se terminer dans ce bulbe régénéré, chemine le long de sa face externe, puis atteint la portion régénérée du cerveau antérieur et, là, y présente un certain nombre de terminaisons, comme le montre la présence de quelques glomérules. Il y a donc une double formation de bulbe olfactif.

Nº *2*. L'animal est sacrifié 110 jours après ablation du lobe olfactif gauche. Ici aussi, l'hémisphère gauche a été presque entièrement reconstitué (fig. 20). Comme dans le cas précédent, on note que tout l'hémisphère est plus mince que l'hémisphère opposé, même dans les parties postérieures à la zone d'amputation. Le nerf olfactif a formé un petit renflement bulbaire, qui renferme des fibres enchevêtrées avec quelques cellules, mais n'a pas la structure typique d'un bulbe olfactif. Plus en arrière, après le tractus d'union au cerveau antérieur, on rencontre, dans ce dernier, des fila olfactiva, des glomérules et des granules. Il semble que plus la soudure du nerf olfactif se fait précocement, plus le bulbe produit par le nerf olfactif diminue d'importance.

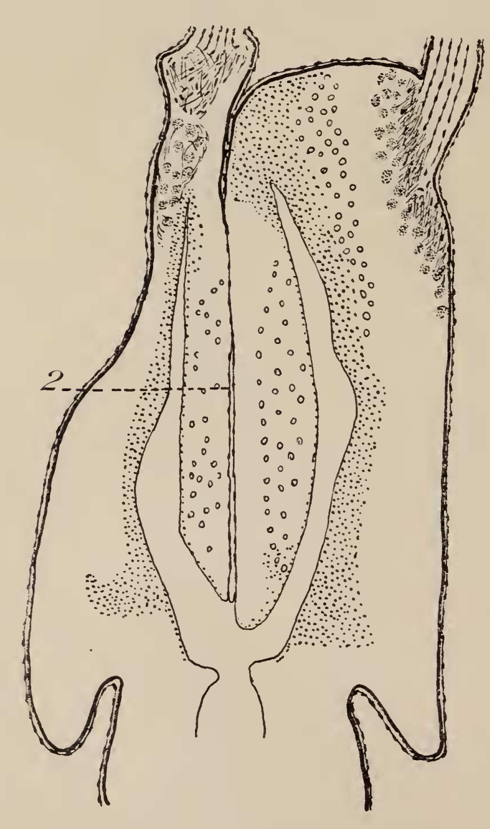


Fig. 21. — Reconstitution du cerveau du Triton nº 3. L'amputation de l'hémisphère avait été pratiquée suivant le niveau 2. La formation d'un bulbe régénéré fait presque totalement défaut. Le tractus d'union à l'hémisphère régénéré est large et bien différencié.

Nº 3. (6). L'autopsie est pratiquée 175 jours après l'ablation du lobe olfactif gauche. Le ventricule gauche a été régénéré, mais le régénérat reste mince et grêle, bien qu'il

présente la cavité ventriculaire, la couche grise périventriculaire et la couche blanche externe (fig. 21). Le nerf olfactif présente, comme dans le cas précédent, un léger renflement renfermant des fibres enchevêtrées et, par un court tractus, s'unit immédiatement à l'hémisphère régénéré. A ce niveau, apparaissent des fila olfactiva et les glomérules caractéristiques.

Nº 4 (7). L'examen est effectué 170 jours après l'opération (fig. 22). L'hémisphère gauche tout entier s'est aminci ; la partie antérieure, enlevée, a été presque complètement régénérée. Ici, du côté du nerf olfactif, on ne voit pas trace de renflement bulbaire propre. Les fibres olfactives abordent l'hémisphère régénéré par sa surface latérale. Un certain nombre de fibres cheminent le long de cette surface et ne pénètrent dans le cerveau qu'assez en arrière. On observe, tout le long de cette surface de pénétration, des fila olfactiva peu denses et des glomérules.

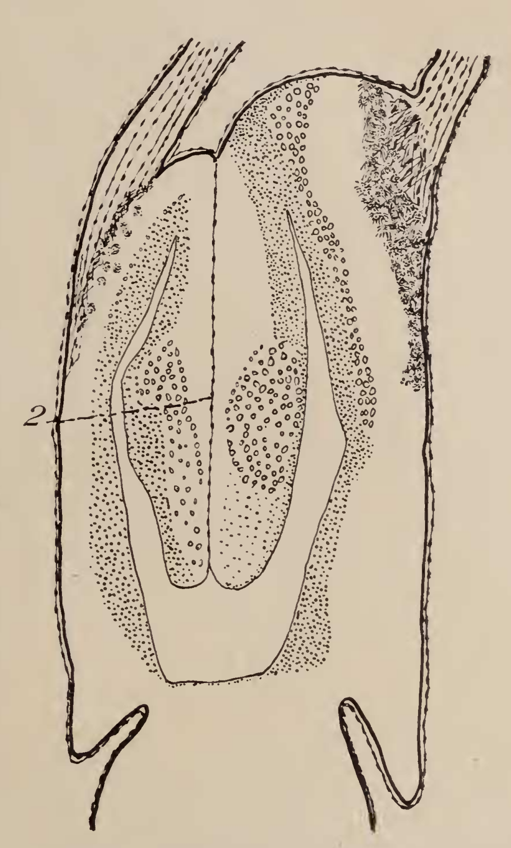


Fig. 22. — Reconstitution du cerveau du Triton nº 4. L'amputation de l'hémisphère cérébral gauche avait été pratiquée suivant le niveau. 2 L'hémisphère régénéré présente une connexion normale avec le nerf, quoique les dimensions soient réduites.

Nº 5 (8). Les parties régénérées, au bout de 180 jours, proviennent nettement, à la fois du nerf olfactif et du cerveau (fig. 23). Du côté de l'hémisphère gauche, il y a eu régénération de la partie antérieure enlevée, qui acquiert une structure normale. Tout

l'hémisphère est plus mince que celui du côté opposé. Du côté du nerf olfactif, il y a eu formation d'un bulbe renfermant des fibres entrecroisées, des granules et quelques glomérules. La plupart des

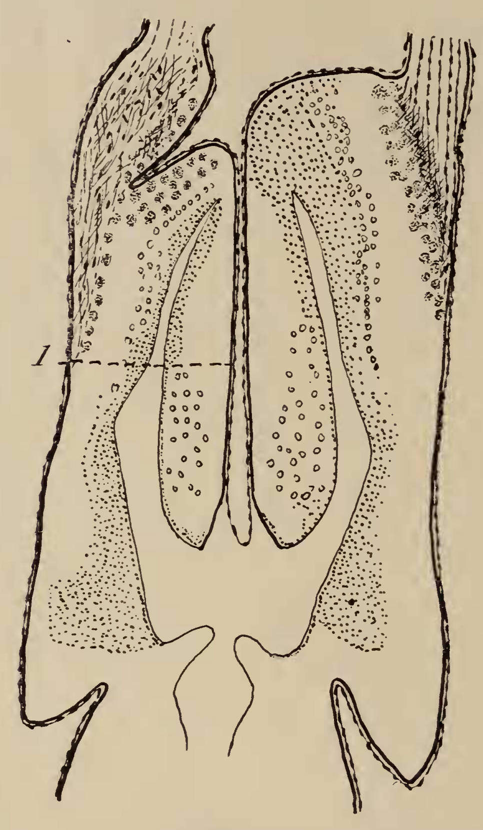


Fig. 23. — Reconstitution du cerveau du Triton n° 5. L'amputation de l'hémisphère cérébral gauche avait été pratiquée suivant le niveau 1. Comme dans le cas du Triton n° 2, il y a formation d'un bulbe peu différencié.

fibres s'étalent à la surface externe de l'hémisphère et ne se terminent que dans la partie antérieure de cet organe qui prend une structure typique de lobe olfactif, avec fila olfactiva et glomérules. Le développement du bulbe porté par le nerf olfactif correspond probablement à une soudure au cerveau plus tardive que dans les cas précédents.

N° 6 (5). L'animal est examiné 105 jours après ablation d'une partie importante de l'hémisphère gauche (fig. 24). Le régénérat manque de cavité ventriculaire en avant, mais on observe, à la

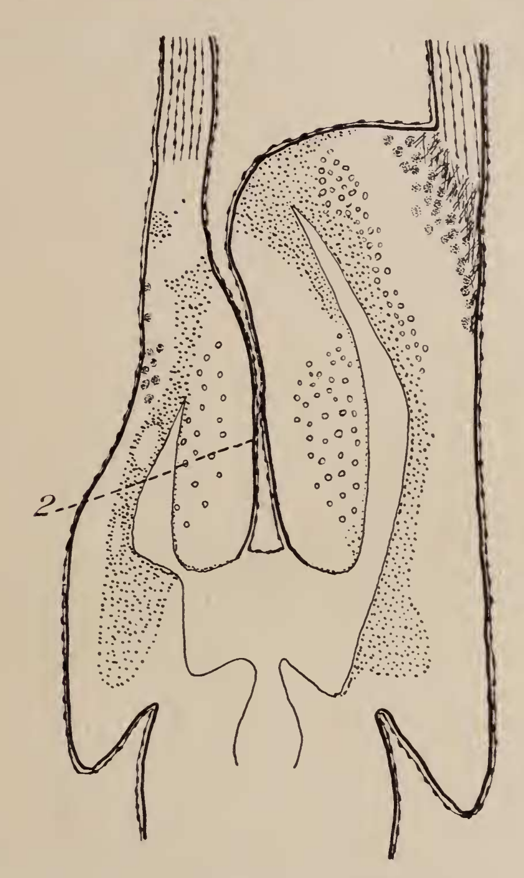


FIG. 24. — Reconstitution du cerveau du Triton n° 6. L'amputation de l'hémisphère gauche avait été pratiquée suivant le niveau 2. Le tractus reliant le nerf à l'hémisphère, sans l'intermédiaire d'un bulbe, est large.

place, une trainée de cellules axiales, correspondant à l'ébauche de la substance grise périventriculaire. Du côté du nerf olfactif, on ne trouve pas trace de renflement bulbaire. Le nerf, ayant sa structure caractéristique, aborde la partie antérieure, très allongée, de l'hémisphère correspondant et se continue avec une zone qui a la

structure de la substance blanche, avec cependant quelques ilôts de granules. Il y a quelques glomérules, mais l'organisation de l'ensemble est atypique.

Nº 7 (1). Ablation des portions antérieures des deux hémisphères; autopsie, 108 jours après l'opération (fig. 25). Les deux hémisphères

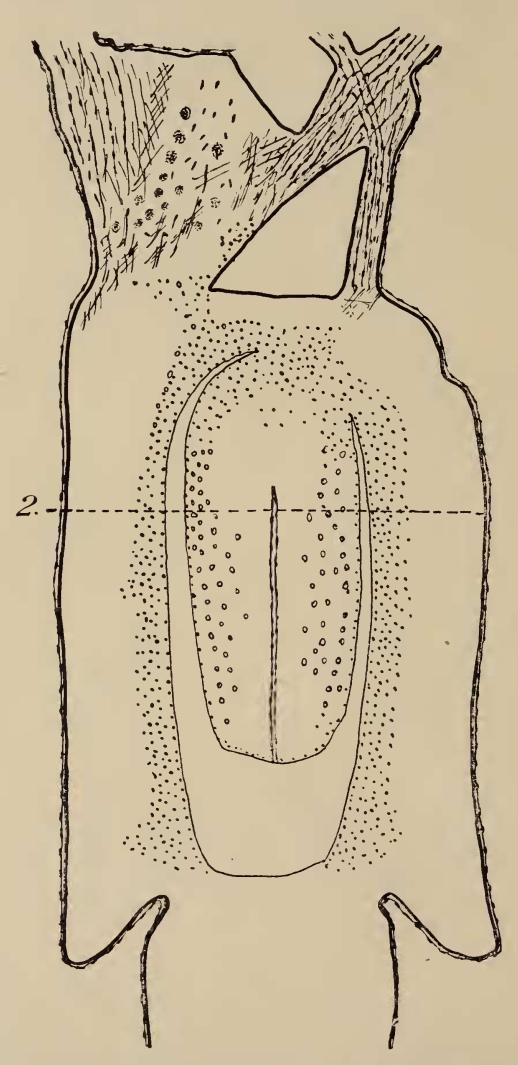


Fig. 25. — Reconstitution du cerveau du Triton nº 7. L'amputation des deux hémisphères a été pratiquée suivant le niveau 2. Il y a soudure des deux bulbes régénérés et des parties antérieures du cerveau.

ont été régénérés, mais les régénérats sont soudés, par suite de la non régénération de la pie-mère. Le régénérat de l'hémisphère gauche paraît plus gros et est incliné vers celui du côté opposé. Ceci paraît en rapport avec le nombre des fibres olfactives qui atteignent les deux moitiés du cerveau. Du côté droit, le nerf olfactif présente un renflement bulbaire très peu différencié, à partir duquel les fibres se séparent en deux cordons. L'un, le plus grêle, atteint directement l'extrémité antérieure du cerveau droit; on observe quelques fila olfactiva à ce niveau, mais pas de glomérules. L'autre groupe de fibres s'incline vers la gauche et vient se souder au bulbe olfactif gauche. Le nerf olfactif gauche a, en effet, produit un gros bulbe renfermant des fila olfactiva, des glomérules et des granules. L'apport de fibres droites a contribué certainement à donner, à ce lobe, des dimensions inusitées. Ce lobe olfactif typique est réuni à l'hémisphère gauche par un tractus court et large, renfermant des granules. C'est, sans doute, une régénération incomplète de la pie-mère qui a permis, dans ce cas, la soudure des deux bulbes olfactifs.

N° 8 (4). L'animal est examiné 112 jours après l'ablation de la partie antérieure des deux hémisphères (fig. 26). Du côté gauche, l'hémisphère a formé un petit régénérat dans lequel il n'y a aucune structure rappelant celle du bulbe olfactif. Corrélativement, de ce côté, le nerf olfactif, pour une raison inconnue, n'a pas régénéré. Du côté droit, le nerf olfactif a formé un renflement bulbaire peu différencié, relié à l'extrémité antérieure du cerveau: dans celui-ci apparaissent nettement la couche des fila olfactiva et les glomérules. Corrélativement, la régénération de cet hémisphère est plus complète que celle de l'hémisphère gauche.

On voit, en somme, que les processus de régénération, observés chez l'Axolotl, se retrouvent plus ou moins nettement chez le Triton. Ici aussi, on a affaire à une double régénération. La régénération de l'hémisphère est indiscutable et s'observe même dans le cas (8) où le nerf olfactif n'a pas régénéré et par suite n'est pas entré en connexion avec le cerveau. Cette régénération des hémisphères, qui s'accompagne d'une diminution de volume de tout l'hémisphère, comme si le régénérat résultait autant d'un processus de multiplication que d'une migration d'éléments situés plus en arrière, paraît d'autant plus marquée que la connexion avec le nerf olfactif

est plus complètement et plus vite établie. De cette constatation il résulte que la régénération du cerveau est d'autant plus normale que des parties moins grandes ont été excisées. Ce fait est en bonne harmonie avec les observations de Hooker qui a souligné, lui

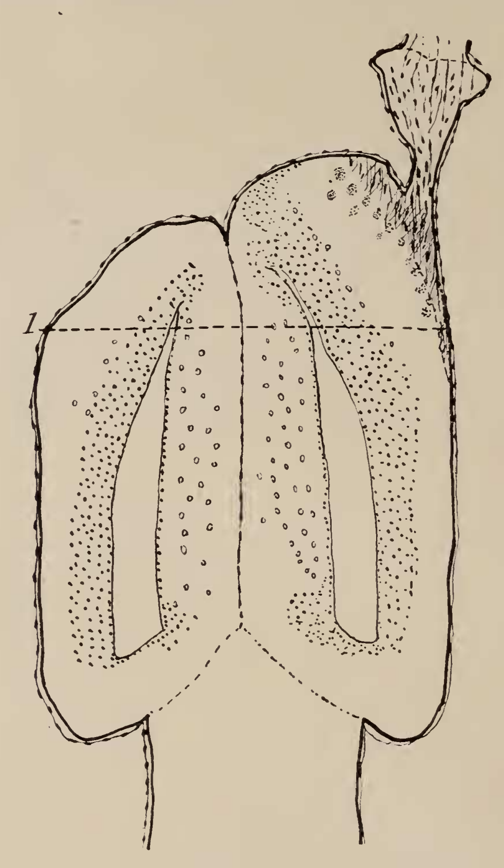


Fig. 26. — Reconstitution du cerveau du Triton nº 8. L'amputation des deux hémisphères cérébraux a été pratiquée suivant le niveau 1. La régénération est, à droite, plus complète qu'à gauche, où le nerf est absent.

aussi, cette condition pour la régénération normale de la moëlle épinière. L'autre processus régénérateur a son siège au niveau du nerf olfactif coupé, il se manifeste par la formation d'un bulbe, dont la structure va depuis celle d'un simple renflement

contenant des fibres olfactives, souvent enchevêtrées, et quelques cellules, jusqu'à celle d'un véritable lobe olfactif renfermant des fila olfactiva, des glomérules et des granules. Ces variations paraissent correspondre à des soudures plus ou moins précoces du nerf olfactif au cerveau. Si la soudure se fait très tôt, le renflement bulbaire du nerf olfactif manque ou est très réduit et c'est alors dans la partie antérieure du cerveau que se réalise la structure caractéristique du lobe olfactif. Si la soudure est tardive, le cas se rapproche de celui de l'Axolotl où, en raison de la plus grande distance qui sépare le tronçon du nerf du moignon d'hémisphère, le bulbe olfactif appendu à l'extrémité du nerf est toujours bien net (sauf le cas nº 10, côté gauche). Une partie des fibres olfactives peut se terminer dans le bulbe, une autre partie continuer son trajet jusqu'au cerveau. Il y a, en somme, une sorte de balancement entre le développement des structures caractéristiques du lobe olfactif, dans le bulbe du nerf ou dans le régénérat du cerveau.

L'observation du comportement de la pie-mère a fourni, chez le Triton, les mêmes résultats que chez l'Axolotl. Partout où sa reconstitution était incomplète, une soudure des hémisphères s'est effectuée. A travers les ponts réunissant anormalement les deux parties cérébrales s'observent non seulement la pénétration de fibres, mais aussi la migration de cellules nerveuses. Les nouvelles corrélations établies par cette soudure activent donc les neurones, provoquent la production de fibres et la migration de cellules. Je crois que les influences qui produisent ces phénomènes sont de nature neurobiotactique (d'après la théorie de KAPPERS) et sont comparables à la « fibrillation neurogène » de BOK. La soudure des deux bulbes régénérés dans le nº 7 est certainement due, elle aussi, à l'absence de cloison conjonctive; c'est le seul cas où j'aie réussi à observer ce genre de processus.

D'une façon générale, la régénération est plus régulière chez le Triton que chez l'Axolotl. Le cerveau, notamment, ne présente jamais les structures pathologiques que j'ai décrites chez l'Axolotl. Ce résultat me paraît dû à ce que la méthode opératoire que j'ai employée pour le Triton est supérieure à celle que j'ai utilisée pour l'Axolotl. Les animaux opérés étaient maintenus, suivant la technique en usage à l'Institut de Zoologie de Genève, dans des sacs stériles, jusqu'à cicatrisation de la plaie et n'étaient remis dans l'eau qu'après guérison complète. Au contraire, les Axolotls — en raison

de leur respiration branchiale — devaient être remis aussitôt dans l'eau, alors que leur plaie crânienne était encore mal fermée. J'ai indiqué plus haut que je pensais devoir rapporter les altérations du cerveau, observées dans ce cas, à la pénétration de l'eau dans la boîte crânienne.

Conclusions.

I. Après ablation de portions plus ou moins étendues de la partie antérieure de l'hémisphère cérébral et section du nerf olfactif, il y a rétablissement de connexions très voisines de la normale, par formation d'une zone ayant la structure caractéristique du lobe olfactif extirpé; cette zone montre les éléments d'articulation entre les neurones olfactifs épithéliaux et les neurones olfactifs secondaires, représentés par la couche des fila olfactiva, celle des glomérules, et celle des granules avec ou sans cellules plus différenciées.

II. Le processus de régénération est double. D'une part, le cerveau amputé de sa partie antérieure, est le siège d'une poussée régénérative. La néoformation antérieure s'accompagne d'une diminution corrélative du volume du moignon postérieur. Dans les cas les plus favorables, où ne sont pas intervenues des conditions modificatrices secondaires, la partie régénérée atteint une structure très voisine de la normale, avec formation d'une cavité ventriculaire, d'une couche grise périventriculaire et d'une zone blanche périphérique. L'absence de reconstitution complète de la pie-mère peut avoir pour conséquence la soudure des deux hémisphères sur les espaces où elle fait défaut. La régénération de l'hémisphère peut se produire (Triton nº 8), même lorsque les connexions avec le nerf olfactif ne sont pas rétablies; toutefois, l'intensité de la régénération paraît liée à la densité des fibres olfactives qui atteignent le cerveau. Celles-ci, conformément à la conception de Bok, exercent donc une action stimulante sur la différenciation locale du tissu nerveux.

III. Le deuxième processus régénérateur a son siège à l'extrémité du nerf olfactif coupé. Les fibres olfactives, dont le corps cellulaire se trouve dans l'épithélium nasal, conservent le pouvoir de s'accroître par régénération, bien que leur trajet ne soit jalonné en avant par rien. Cette croissance des axones est inconciliable avec

la théorie caténaire, d'autant plus que les cellules de Schwann font en général tout à fait défaut dans les tractus régénérés; si elles sont présentes, mais alors très peu nombreuses, leur provenance par immigration secondaire ne fait pas de doute. La régénération des fibres ne peut être due qu'à une prolifération de l'axone lui-même, considéré comme une partie du neurone, constituant l'unité d'élément nerveux.

IV. La croissance du nerf olfactif est accompagnée de la formation d'un bulbe ou renflement terminal qui apparaît avant même que la connexion avec le cerveau soit établie et qui, par suite, est complètement indépendant à l'origine, de l'hémisphère cérébral. Ce bulbe peut conserver la structure du nerf ou ne présenter qu'une tendance des fibres à s'enchevêtrer, si la connexion avec le cerveau est précoce. Dans ce cas, c'est dans le cerveau lui-même que se différencie un bulbe olfactif en situation normale. Si, par contre, la connexion entre les deux parties est tardive, une partie au moins des fibres olfactives se terminent dans le renflement bulbaire, avec formation de fila olfactiva, de glomérules et de granules. Il se forme ainsi un lobe olfactif à situation anormale, réuni au cerveau par un pédicule parfois très grêle. Si le tractus d'union est plus large, la structure correspondant au lobe olfactif peut être dissociée, une partie s'ébauchant dans le bulbe du nerf olfactif, l'autre partie dans le régénérat de l'hémisphère.

V. L'origine des granules, présents dans le renflement terminal du bulbe olfactif, offre un intérêt particulier. Dans le cas où le renflement est largement uni au cerveau, on peut penser qu'une partie au moins des éléments nerveux du renflement provient d'une migration, à la rencontre des fibres olfactives, de neuroblastes du cerveau. Cette migration devient plus douteuse, lorsque les deux parties ne sont réunies que par un pédicule très grêle et long, ne renfermant que quelques fibres, mais pas de cellules. Par contre, dans le cas (Ax. nº 11) où le bulbe n'est pas encore entré en connexion avec le cerveau, on y rencontre déjà des cellules neuroblastiques qui ne peuvent avoir qu'une origine périphérique. Il est donc probable que, normalement, il y a, parallèlement à la poussée des axones olfactifs, une migration centripète de neuroblastes, capables de contribuer à la formation des granules observés dans le renflement bulbaire olfactif.

VI. Au cours de ces processus de régénération, la prolifération

de la pie-mère, excisée au cours de l'opération, représente une condition mécanique importante. Non seulement son absence permet la soudure des hémisphères cérébraux dans leurs parties régénérées, mais c'est de sa croissance que dépendent la cohésion des fibres olfactives régénérées et par suite la possibilité de leur réunion au cerveau. Dans le cas où l'enveloppe conjonctive du nerf olfactif ne prolifère pas, les fibres en régénération se dissocient, s'égarent dans la cavité crânienne et ne peuvent atteindre le cerveau antérieur (Ax. nº 11).

VII. La migration de neuroblastes à partir de la muqueuse nasale vers le bout du nerf olfactif en régénération (migration stimulofugale, en direction inverse du centre stimulant qui est la muqueuse nasale), la croissance centripète des fibres olfactives et la migration stimulopétale des éléments plus différenciés du cerveau (traduite par l'influence de la soudure du nerf olfactif au cerveau sur l'intensité de la régénération des hémisphères, et lors de la soudure secondaire des deux hémisphères) sont en accord avec la conception de la « neurobiotaxis » de Kappers.

AUTEURS CITÉS

1907. BELL, E. T. *Some experiments on the development and regeneration of the eye and nasal organ in frog embryos.* Arch. f. Entw. Mech., Bd. 23, p. 645-678.

1916. *a.* BURR, H. S. *Regeneration in the brain of Amblystoma.* Jour. comp. Neur. Vol. 26, p. 203-211.

b. — *The effects of the removal of the nasal pits in Amblystoma embryos.* Jour. exp. Zool., Vol. 30, p. 27-57.

1920. — *The transplantation of the cerebral hemisphere of Amblystoma.* Jour. exp. Zool., Vol. 30, p. 159-169.

1875. COLASTANI, G. *Untersuchungen über die Durchschneidung des Nervus olfactorius bei Froschen.* Arch. f. Anat., Physiol. u. Wissensch. Medizin, p. 469-476.

1890. DANIELEWSKY, B. *Ueber die Regeneration der Grosshirn-Hemisphären beim Frosch.* Verhandl. 10. Internat. mediz. Kongr. Bd. 2, Abt. 2.

1915. DAVENPORT HOOKER. *Studies on Regeneration in spinal cord I.* Journ. comp. Neur., Vol. 25, p. 469-495.

1878. EXNER, S. *Fortgesetzte Studien über die Endigungsweise des Riechnerven.* Sitzungsb. k. Akad. d. Wissensch., Bd. 76, p. 171-220.

1914. FISCHEL, A. *Ueber das Differenzierungsvermögen der Gehirnzellen.* Arch. f. Entw. Mech., Bd. 40, p. 653-665.

1866. HOFFMANN, C. K. *Onderzoekingen over den anatomischen bouw van de membrana olfactoria.* Dissert. inaug. Amsterdam. (Cité d'après EXNER.)

1917. KAPPERS, C. U. A. *Further contributions on neurobiotaxis*, VII. Journ. comp. Neur., Vol. 27, p. 261-298.

1924. PONSE, K. *L'organe de Bidder et le déterminisme des caractères sexuels secondaires du Crapaud (Bufo vulgaris).* Revue suisse Zoologie, Vol. 31, p. 177-336.

1898. SCHAPER, A. *Experimentelle Studien an Amphibienlarven.* Arch. f. Entw. Mech., Bd. 6, p. 81-132.

1859. SCHIFF. *Der erste Hirnnerv ist der Geruchsnerv.* Moleschott's Untersuchungen z. Naturlehre, Bd. 6. (Cité d'après COLASTANI.)

1914. SZÜTS, A. *Beiträge zur Kenntnis der Abhängigkeit der Regeneration vom Zentralnervensystem.* Arch. f. Entw. Mech., Bd. 38, p. 540-547.

1924. WEISSFEILER, J. *Régénération des lobes olfactifs et des hémisphères cérébraux chez les Batraciens Urodèles.* C. R. Soc. Biol., T. 91, p. 543-545.